

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-69086

(P2002-69086A)

(43) 公開日 平成14年3月8日 (2002.3.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)
C 0 7 F 9/6568		C 0 7 F 9/6568	4 G 0 6 9
B 0 1 J 31/24		B 0 1 J 31/24	Z 4 H 0 3 9
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 5 0
C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

審査請求 有 請求項の数9 OL (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-256073(P2000-256073)

(22) 出願日 平成12年8月25日 (2000.8.25)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年3月5日
日本薬学会第120年会組織委員会発行の「日本薬学会第
120年会要旨集」に発表

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 小林 修

東京都千代田区猿樂町1-6-6-702

(74) 代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

Fターム(参考) 4G069 AA02 AA08 BA27A BA27B

BD03A BD03B BE27A BE27B

CB57

4H039 CA90 CD10

4H050 AA01 AA02 AB40 AC40 BD70

WA11 WA12 WA21 WA26 WA29

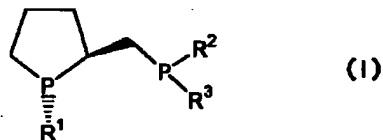
(54) 【発明の名称】 光学活性リン化合物

(57) 【要約】

【課題】 不斉合成触媒の配位子として有効な光学
活性リン配位子を提供する。

【解決手段】 化学式 (I)

【化1】



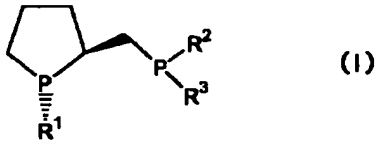
(ただし、R¹、R²、R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R²とR³は結合して環を形成していてもよい) で示される光学活性リン化合物とする。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 化学式 (I)

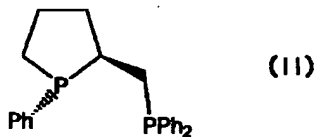
【化1】



(ただし、R¹、R²、R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R²とR³は結合して環を形成していてもよい) で示される光学活性リン化合物。

【請求項2】 化学式 (II)

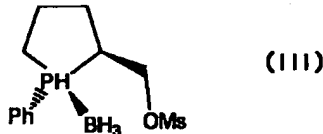
【化2】



(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す) で示される光学活性リン化合物。

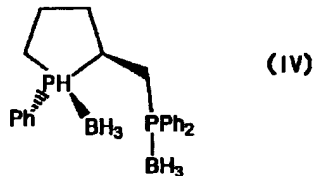
【請求項3】 請求項2の光学活性リン化合物の製造方法であって、塩基の存在下でジフェニルホスフィンと次の化学式 (III)

【化3】



(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す) で示される化合物を反応させ、さらにボラン-THFと反応させて得られる化学式 (IV)

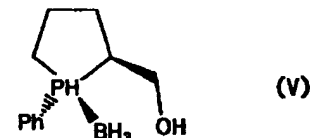
【化4】



(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す) の化合物を脱ボランする請求項2の光学活性リン化合物の製造方法。

【請求項4】 請求項3の製造方法において、化学式 (III) の化合物が、以下の化学式 (V)

【化5】

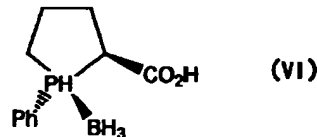


2

(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す) で示されるアルコールを、DMAPおよび塩基の存在下でメタンスルホニルクロライドと反応させて得られる請求項3の光学活性リン化合物の製造方法。

【請求項5】 請求項4の製造方法において、化学式 (V) のアルコールが、以下の化学式 (VI)

【化6】



(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す) で示されるカルボン酸を還元して得られる請求項4の光学活性リン化合物の製造方法。

【請求項6】 請求項5の製造方法において、化学式 (VI) のカルボン酸が、1, 4-ジハロゲンブタンと金属を反応させた後、フェニルホスフィンおよびボラン-THFと反応させて得られる以下の化学式 (VII)

20 【化7】



(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す) の化合物をカルボキシ化して得られるカルボン酸の異性体を分離して得られる請求項5の光学活性リン化合物の製造方法。

【請求項7】 請求項1または2の光学活性リン化合物である光学活性リン配位子。

【請求項8】 請求項7の光学活性リン配位子を有する金属錯体。

【請求項9】 請求項8の金属錯体からなる不斉反応触媒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この出願の発明は、新規な光学活性リン化合物に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、不斉反応触媒の配位子として用いられる光学活性リン化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】近年、生体物質の多くが光学活性物質であることが明らかにされ、体内物質の作用の解明、医薬や農薬の開発、染料の製造等を可能にするものとして、生物学、医学、薬学、農学等の様々な分野において光学活性物質の合成方法の確立が重要な課題となっている。

【0003】光学活性物質は、光学異性体を有する。したがって、一種の光学異性体のみを得るためには、なん

らかの方法で光学異性体の一方を多く合成したり、光学異性体を分離したりする必要がある。このような方法の一つである不斉合成は、不斉誘導によって光学異性体の一方を多く合成するものであり、光学活性物質の合成法として不可欠である。そして、これまでに、様々な反応系や触媒系が研究、報告されてきた。

【0004】不斉誘導は、同一分子中の不斉中心による場合と、不斉構造を有する試薬や触媒などによる場合、さらには、円偏光のような非対称な物理的条件下で行われる場合がある。なかでも、不斉構造を有する触媒は、とくに、目的とする化合物に応じて立体構造、電気的性質等を変化させ、最適条件を有するものを設計できることから、広く研究されており、種々のものが合成されている。

【0005】このような不斉反応触媒のなかでも、様々な電荷をとりうる遷移金属を中心金属として有する遷移金属錯体は、触媒として優れているだけでなく、その触媒能が、中心金属や配位子を変更することによって大きく変化し、設計が比較的容易であるという点で、とくに注目される。金属錯体触媒においては、中心金属の電荷や電荷移動は、結合する配位子によって大きく変化するため、不斉合成触媒を設計、合成する上では配位子の選択が重要であるといえる。

【0006】一方、不斉誘導を起こす不斉構造を有する試薬としては、キラルなホスフィン (PH_3) 化合物やホスホネート (PHO_3^{2-}) 化合物などのリンに不斉を有する化合物が知られている。これらの光学活性リン化合物は、その置換基を変化させることにより絶対配置の異なる生成物をつくりわけることができる試薬として報告されており、このような光学活性リン化合物を試薬とした様々な不斉合成反応が検討されている。

【0007】さらに、このような光学活性リン化合物において金属に配位するものは、遷移金属錯体触媒を考える上で配位子として重要である。

【0008】新しい光学活性リン配位子としては、例えば、立体的にも、電気的にも全く異なる二つのリン配位座を有するものなどが、遷移金属錯体触媒に独特な性質を与えるものとして期待される。

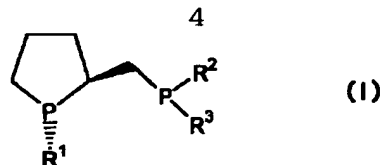
【0009】そこで、この出願の発明は、以上の通りの事情に鑑みてなされたものであり、不斉合成触媒の配位子として有効な光学活性リン化合物を提供することを課題としている。

【0010】

【課題を解決するための手段】この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1に、化学式 (I)

【0011】

【化8】

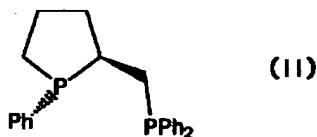


【0012】(ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 と R^3 は結合して環を形成していてもよい)で示される光学活性リン化合物を提供する。

10 【0013】第2には、この出願の発明は、化学式 (I)

【0014】

【化9】

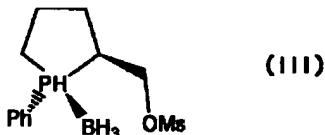


20 【0015】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)で示される光学活性リン化合物を提供する。

【0016】第3には、この出願の発明は、前記の光学活性リン化合物の製造方法として、塩基の存在下でジフェニルホスフィンと次の化学式 (III)

【0017】

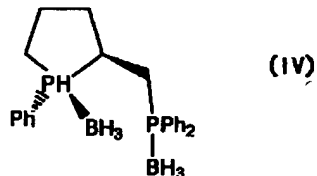
【化10】



【0018】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)で示される化合物を反応させ、さらにボラン-THFと反応させて得られる化学式 (IV)

【0019】

【化11】

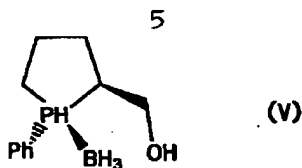


【0020】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)の化合物を脱ボランする光学活性リン化合物の製造方法を提供する。

【0021】この出願の発明は、第4には、上記の光学活性リン化合物の製造方法において、化学式 (III)の化合物が、以下の化学式 (V)

【0022】

50 【化12】

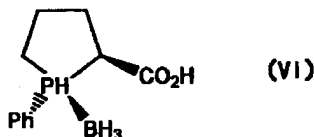


【0023】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)で示されるアルコールを、DMA Pおよび塩基の存在下でメタンスルホニクロライドと反応させて得られる上記の光学活性リン化合物の製造方法を提供する。

【0024】また、第5には、この出願の発明は、上記の化学式(V)のアルコールが、以下の化学式(VI)

【0025】

【化13】



【0026】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)で示されるカルボン酸を還元して得られる上記の光学活性リン化合物の製造方法をも提供する。

【0027】さらに、この出願の発明は、第6には、上記の化学式(VI)のカルボン酸が、1, 4-ジハロゲンブタンと金属を反応させた後、フェニルホスフィンおよびボラン-THFと反応させて得られる以下の化学式(VII)

【0028】

【化14】



【0029】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)の化合物をカルボキシ化して得られるカルボン酸の異性体を分離して得られる上記の光学活性リン化合物の製造方法を提供する。

【0030】そして、第7には、この出願の発明は、前記第1または第2の発明の光学活性リン化合物である光学活性リン配位子を、第8には、この光学活性リン配位子を有する金属錯体を、そしてさらに、第9には、この金属錯体からなる不斉反応触媒をも提供する。

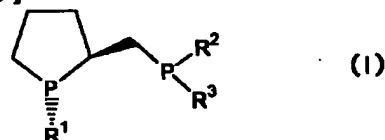
【0031】

【発明の実施の形態】この出願の発明の光学活性リン化合物は、環内にリン原子を含む5員環(ホスホラン: phospholane)において、電気的性質、立体的性質の異なる二つのリン配位中心としてホスホランのリンに結合したR¹と、R²、R³の置換基が結合したリンをそれぞれ

有する化合物である。

【0032】

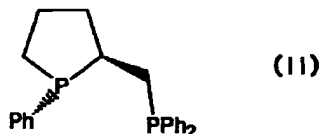
【化15】



【0033】この光学活性リン化合物において、前記のR¹、R²、R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基であり、R²とR³は、結合して環を形成していてもよい。これらR¹、R²、R³の炭化水素基は、同一であっても、個々に異なってもよいが、これらを選択することによって、各リン配位中心の電気的性質や、立体的性質を制御することが可能となる。R¹、R²、R³としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、ビニル基、アリル基、アリール基などが例示されるが、好ましくは、置換基を有していてもよいアリール基、とくに好ましくは、置換基を有していてもよいフェニル基が挙げられる。

【0034】

【化16】



【0035】この化合物においては、フェニルホスフィンおよびジフェニルホスフィンが、電気的性質、立体的性質の異なる二つのリン配位中心となる。

【0036】この出願の発明の光学活性リン化合物では、前記化学式(II)におけるフェニルホスフィンおよびジフェニルホスフィンは、各フェニル基に置換基を有しているものであってもよい。例えば、ハロゲンやO、N、Sなどの原子を含む置換基を有していてもよいし、ベンジル基、スチリル基などであってもよい。これらの置換基を結合することにより、各リン配位中心の電気的性質や、立体的性質を制御することが可能となる。

【0037】この出願の発明の光学活性リン化合物は、また、金属錯体の配位子として有効に作用する。この出願の発明は、このような配位子を有する金属錯体をも提供するが、このような金属錯体には、不斉反応触媒として好適に作用するものが含まれる。

【0038】したがって、この出願の発明の不斉反応触媒は、前記のとおり、配位子である光学活性リン化合物におけるR¹、R²、R³やその置換基を選択することにより、その性質をも制御することが可能となるものである。

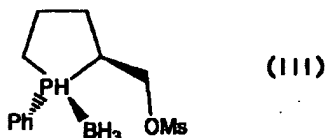
【0039】また、この出願の発明の光学活性リン配位子の製造方法としては、種々のものが考慮される。例え

7

ば、以下の化学式 (III)

【0040】

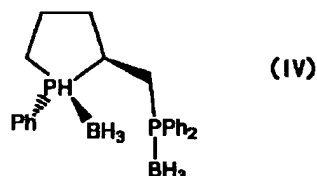
【化17】



【0041】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)で示される化合物を反応させ、さらにボラン-THFと反応させて得られる化学式 (IV)

【0042】

【化18】

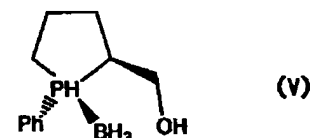


【0043】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)の化合物を脱ボランすることによって化合物 (II) が得られる。

【0044】このとき、反応条件や原料となる化合物 (III) の製造方法はとくに限定されない。化合物 (II) の製造方法としては、例えば、以下の化学式 (V)

【0045】

【化19】

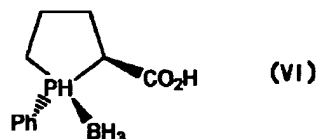


【0046】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)で示されるアルコールを、DMA Pおよび塩基の存在下でメタンスルホニルクロライドと反応させる方法が考慮される。もちろん、反応溶媒、温度、時間等の条件は、とくに限定されない。

【0047】また、化合物 (V) のアルコールは、どのような方法で得られるものであってもよいが、例えば、以下の化学式 (VI)

【0048】

【化20】



【0049】(ただし、Phは置換基を有していてもよい

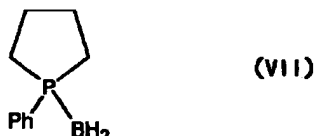
8

いフェニル基を表す)で示されるカルボン酸を還元する方法が考えられる。還元方法としては、ボラン-溶媒系で還元する方法、メチルエステル化した後還元する方法など、どのようなものであってもよい。

【0050】さらに、上記の化学式 (VI) のカルボン酸は、種々の方法で得られるが、例えば市販の1, 4-ジハロゲンブタンを出発物質とし、リチウムやマグネシウムなどの金属と反応させた後、フェニルホスフィンおよびボラン-THFと反応させて以下の化学式 (VII)

10 【0051】

【化21】



【0052】(ただし、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を表す)の1-フェニルホスホラン 1-ボランとし、これをカルボキシ化して得られるカルボン酸を用いることができる。このとき、光学異性体が生成するので、分離することが好ましいが、後の工程で分離してもよい。

【0053】この出願の発明の光学活性リン化合物は、以上のとおりの方法によって製造されるものに限定されず、どのような方法や手順で製造されるものであってもよい。

【0054】以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

30

【0055】

【実施例】以下の参考例および実施例において、 ^1H 、 ^{13}C 、および ^{31}P NMRスペクトルは、300MHzまたは400MHzのJEOL製NMRスペクトロメーターを用いて測定した。 ^1H および ^{13}C では重水素化溶媒が用いられた。 ^{31}P NMRにおける化学シフトは、 PPh_3 外部標準をリファレンスとして求めた。

【0056】IRスペクトルは、KBrセル上に薄膜とした化合物を設置し、測定した。

40

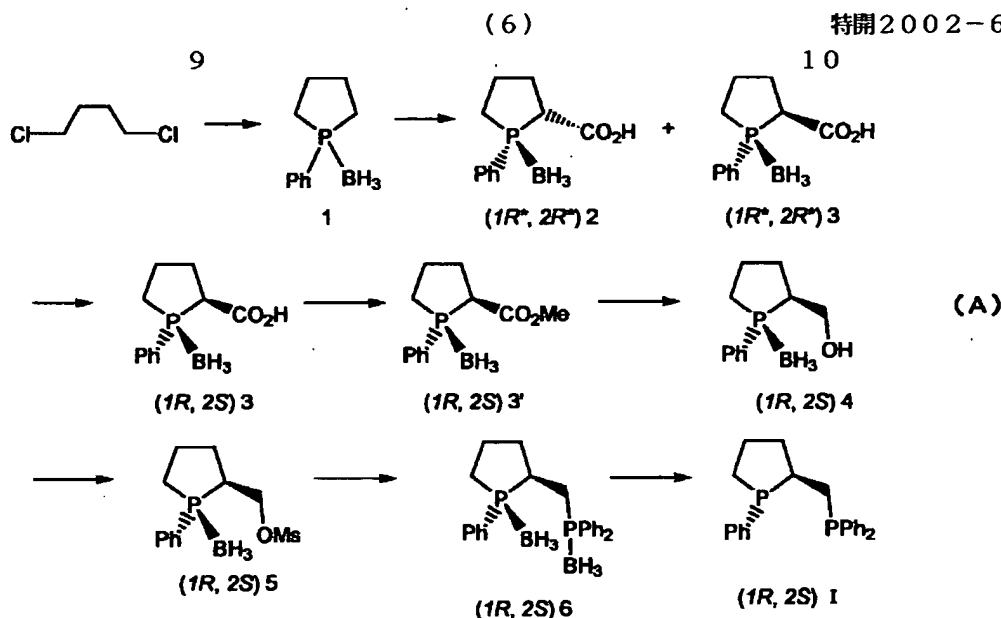
【0057】融点は、ホットステージ装置上で記録された値を補正せずに用いた。

【0058】使用された溶媒は、すべて通常の化学実験操作の手法に基づいて精製し、試薬は入手した状態のまま、精製せずに使用した。

【0059】また、反応は以下の合成スキーム (A) のとおりの手順で行った。

【0060】

【化22】



【0061】<参考例1> 1-フェニルホスホラン1-ボラン(化合物1)の合成

Mg屑(24.3g, 1.00mol)のエーテル(400ml)溶液の入った500ml三つ口フラスコに0℃、Ar雰囲気下で、1,4-ジブロモブタン(48.0ml, 400mmol)のエーテル(100ml)溶液を滴下した。すべて滴下し終えたところで、得られた灰色溶液を室温にて3時間攪拌した。

【0062】このジグリニャール試薬をフェニルホスフィン(54.0ml, 400mmol)のエーテル(100ml)溶液の入った1lの三つ口フラスコに接続された滴下漏斗に、管を通じて導入し、Ar下、0℃で約2時間かけて滴下した。得られた懸濁液をAr下で24時間攪拌した後、

この反応液に、ボラン-THF(400ml, 400mmol)を約*

ν_{max} (film/cm⁻¹): 3370, 2930, 2870, 2374, 1635, 1438, 1110, 1054. δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 7.74-7.68 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.42 (3H, m), 2.09-1.99 (8H, m), 0.84 (3H, brq, $J = 98$ Hz, BH₃); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 131.4 (d, $J = 9.4$ Hz), 131.1 (d, $J = 2.5$ Hz), 128.8 (d, $J = 10.0$ Hz), 27.6 (d, $J = 1.3$ Hz), 26.9 (d, $J = 36.7$ Hz); δ_{P} (121 MHz, CDCl₃): 32.0. EI-MS m/z : 177 ([M-1]⁺, 21%), 175 (22), 164 ([M-BH₃]⁺, 100), 149 (93), 136 (40), 125 (22), 109 (54). Anal. calcd. for C₁₀H₁₀BP: C, 67.47; H, 9.06. Found: C, 67.48; H, 9.17.

【0068】<参考例2> (1R*, 2S*)-および(1R*, 2R*)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-カルボン酸(化合物3および2)の合成

(-) スバルテイン(7.1ml, 31mmol)又はTMEDAのエーテル(50ml)溶液に、n-BuLi(31.0ml, 30.9mmol)を-78℃、Ar下で滴下した。

【0069】この混合液を0℃まで昇温し、さらに20分間攪拌した後、-78℃に冷却された化合物1(4.85g, 25.7mmol)のエーテル(50ml)溶液に滴下した。

【0070】得られた黄色溶液を-78℃でさらに3時間攪拌した後、さらにドライアイス片を添加した。混合液を-78℃で攪拌しながら、一晩かけて室温まで昇温させた。

* 1時間かけて滴下し、得られた懸濁液をさらに1時間攪拌した。

20 【0063】反応を1NのHCl水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。

【0064】得られた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。

【0065】不伏臭のする残渣をクロマトグラフィー(SiO₂-E7734; EtOAc/ヘキサン=15/85)により精製したところ、無色無臭の粘性油(2.0g, 31%)が得られた。

【0066】生成物の同定結果を表1に示した。

30 【0067】

【表1】

※【0071】反応を1N HCl水溶液で0℃にてクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で脱水し、濾過した後、濾液を真空下で濃縮した。

40 【0072】残渣をクロマトグラフィー(SiO₂-E7734; 勾配溶出: EtOAc/ヘキサン=50/50~80/20)で精製し、白色固体(86%~92%)を得た。

【0073】この固体をエーテル/ヘキサン(1/2)混合溶媒に溶解し、室温でゆっくりと溶媒を蒸発させたところ、無色の結晶状固体(17~33%)を得た。これは、X線結晶解析より(1R*, 2S*)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-カルボン酸(化合物

※50 3)であることが分かった。

【0074】再結晶前の溶液には、(1R*, 2S*)-および(1R*, 2R*)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-カルボン酸(化合物3、2)の両方が混在していた。

* 【0075】表2に化合物3の同定結果を示した。
【0076】
【表2】

*
m.p. 146-9 °C (prism). ν_{max} (film/cm⁻¹): 3396, 2936, 2576, 1704, 1420, 1335, 1297, 1248, 1219, 1069. δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.79-7.75 (2H, m, Ar-H), 7.53-7.47 (3H, m), 3.34-3.26 (1H, m), 2.37-2.16 (5H, m), 2.00-1.96 (1H, m), 0.79 (3H, brq, J = 87 Hz, BH₃); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 175.4 (d, J = 3.8 Hz), 131.7 (d, J = 2.5 Hz), 151.4 (d, J = 9.4 Hz), 129.8 (d, J = 46.6 Hz), 129.1 (d, J = 9.9 Hz), 46.4 (d, J = 25.4 Hz), 29.9 (d, J = 5.0 Hz), 26.3 (d, J = 37.3 Hz), 26.2 (d, J = 1.2 Hz); δ_{P} (121 MHz, CDCl₃) 45.0. EI-MS *m/z* 222 (M-1⁺, 1%), 208 (M-BH₃⁺, 100), 191 (16), 179 (16), 163 (72), 152 (33), 133 (50), 115 (17), 109 (79). Anal. calcd. for C₁₁H₁₀BO₂P: C, 59.51; H, 7.26. Found: C, 59.29; H, 7.40.

【0077】<参考例3> (1R*, 2S*)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-カルボン酸(化合物3)の分離

化合物3 (6.50g, 29.3mmol) とキニン (9.49g, 29.3mmol) のCHCl₃ (150ml) 溶液を、室温で30分間攪拌した後、Et₂O (150ml) を加え、化合物3の結晶化を促した。

【0078】得られた白色沈殿を濾過により回収し、CHCl₃ (100ml) およびEt₂O (100ml) を加えて結晶化させた。この手順を2回繰り返した。

【0079】得られたアンモニウム塩 (2.95g, 18%) を濾過により回収し、高真空下で乾燥した。

【0080】分離された化合物3の光学純度は、対応するメチルエステルまたは還元して得られるメチルエステル(化合物3')、またはアルコール(化合物4)としてキラルなカラムによるHPLCから求めた。

※<参考例4> (1R, 2S)-メチル 1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-カルボキシレート(化合物3')の製造

キニン塩からの酸塩基抽出により化合物3 (11.1mg, 50μmol) を得た。メタノール (0.5ml) に溶解し、TMSCH₂N₂ (180μl, 7.3equiv.) を滴下して、黄色溶液を得た。この溶液に、10%酢酸水溶液を数滴加え、TMSCH₂N₂ をクエンチした。同様にラセミ体を合成し、HPLC (Chiralpak AD; 2-プロパノール/ヘキサン=1/120; 流速: 1.0ml/min; R_t: 3.3min, 4.1min) で分離した。

【0081】得られた化合物3'の同定結果を表3に示した。

【0082】
【表3】

*
m.p. 83-84 °C. ν_{max} (film/cm⁻¹): 3394, 2950, 2383, 1738, 1623, 1435, 1335, 1294, 1199, 1108, 1062. δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.79-7.72 (2H, m, Ar-H), 7.56-7.46 (3H, m), 3.71 (3H, s, OMe), 3.28 (1H, ddd, J = 13.8, 8.62, 7.33 Hz), 2.38-2.15 (5H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 0.72 (3H, brq, J = 105 Hz, BH₃); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 175.4 (d, J = 3.1 Hz), 131.6 (d, J = 2.5 Hz), 131.4 (d, J = 9.4 Hz), 130.2 (d, J = 45.9 Hz), 129.1 (d, J = 10.0 Hz), 52.26, 46.2 (d, J = 26.7 Hz), 30.0 (d, J = 5.0 Hz), 26.9, 26.4; δ_{P} (121 MHz, CDCl₃) 47.2. EI-MS *m/z* 235 (M-1⁺, 16%), 222 (M-BH₃⁺, 81), 207 (17), 191 (20), 177 (7), 163 (100), 149 (7), 133 (26), 115 (21), 109 (88). Anal. calcd. for C₁₂H₁₂BO₂P: C, 61.06; H, 7.69. Found: C, 61.03; H, 7.75.

【0083】<参考例5> 化合物3の(1R, 2S)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-メタノール(化合物4)への転換

得られた化合物3 (58.5mg, 264μmol) のTHF溶液に0 °C、Ar下で、BH₃DMS (95μl, 3.7equiv.) を添加した。得られた混合液を室温で5時間攪拌し、1NのHCl水溶液で反応をクエンチした後、EtOAcで抽出した。

【0084】有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過した後、真空下で濃縮した。

【0085】残渣をクロマトグラフィー (SiO₂-E ★

★7734; EtOAc/ヘキサン、40/60) で精製したところ、無色の油が得られたが、しばらくすると、40 固化し、白色固体となった (45.8mg, 78%)。

【0086】ラセミ体は同様に得られ、HPLC (Chiralcel OD; 2-プロパノール/ヘキサン=1/30; 流速: 1.0ml/min; R_t: 2.2min, 3.3min) で分離された。

【0087】表4に得られた化合物4の同定結果を示した。

【0088】
【表4】

13

14

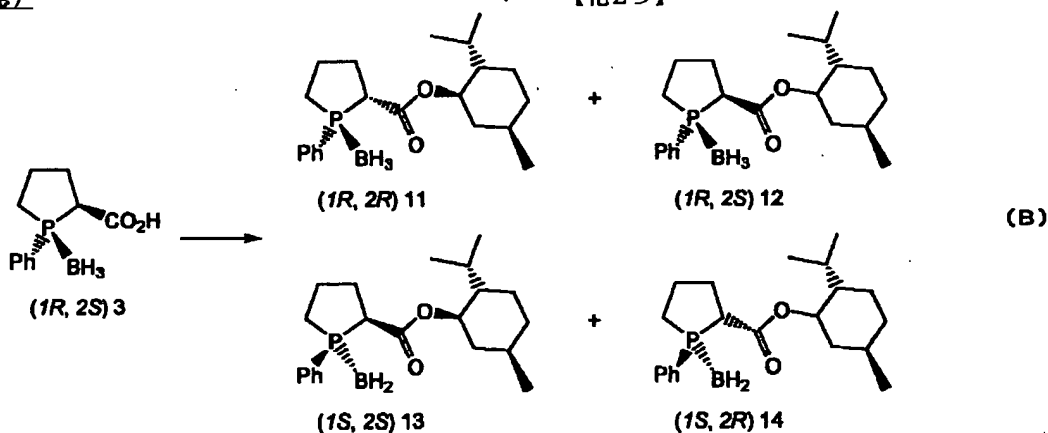
Chiral HPLC (R_f : 22 min, 100 % e.e.), v_{max} (film/ cm^{-1}): 3396, 2928, 2870, 2375, 1623, 1437, 1065. δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 7.75-7.68 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.44 (3H, m), 3.97-3.89 (2H, m), 2.66-2.57 (1H, m), 2.46 (1H, brn, OH), 2.28-2.06 (4H, m), 1.99-1.88 (1H, m), 1.80-1.69 (1H, m), 0.80 (3H, brq, $J = 99.6$ Hz, BH_3); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 131.3 (d, $J = 8.7$ Hz), 131.2 (d, $J = 2.5$ Hz), 128.9 (d, $J = 10.0$ Hz), 62.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 43.6 (d, $J = 34.8$ Hz), 30.4 (d, $J = 4.9$ Hz), 26.9 (d, $J = 38.5$ Hz), 26.4; δ_{P} (121 MHz, CDCl_3) 36.2. EI-MS m/z 207 ($[\text{M}-1]^+$, 11%), 194 ($[\text{M}-\text{BH}_2]^+$, 82), 177 (16), 167 (34), 149 (100), 133 (9), 125 (19), 109 (50).

【0089】<参考例6> (1R*, 2S*)-および (1R*, 2R*)-(−)-メンチル1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-カルボキシレート (化合物12/14、11/13)の製造 (光学活性体の絶対配置の確認)

* 光学活性体の絶対配置を確認するために、以下の化学式 (B) に従い、化合物12/14、11/13を製造した。

【0090】

【化23】



【0091】化合物3 (22. 2mg、100 μmol) のアルコール (15. 6mg、100 μmol) 溶液とDMAP (0. 6mg) の CH_2Cl_2 (1ml) 溶液の混合溶液に、DCC (22. 7mg、110 μmol) を0℃で添加し、得られた混合液を室温で30分間 30 攪拌した。この混合液を CH_2Cl_2 (5ml) で希釈し、水で洗浄して Na_2SO_4 上で乾燥した後、濾過し、母液を真空下で濃縮した。

【0092】得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 -E7734; CH_2Cl_2 /ヘキサン=50/50) で精製したところ、2種類の白色固体が得られた。

【0093】極性の小さい方の固体 (10. 1mg、2. 8%) は、分離不可能な (1R*, 2R*)-酸の (−)-メチルエステルのジアステレオマー混合物 (化合物1 40 1/13) であり (部分ラセミ化がカップリング反応中※

※に起こった)、極性が大きい方の固体 (16. 7mg、46%) は、分離不可能な (1R*, 2S*)-酸の (−)-メチルエステルのジアステレオマー混合物 (化合物12/14) であった。

【0094】極性が高い方の化合物を Et_2O /ヘキサン (1/1) 中で再結晶化したところ、(1S, 2R)-酸の (−)-メチルエステル (化合物14) を、無色の結晶として得た。さらに、(1S, 2S) 酸の (−)-メチルエステル (化合物13) も同様にして極性の低い方の化合物から得られ、X線結晶解析により、ふたつの化合物の絶対配置が明らかになった。

【0095】表5、6に化合物13および14の同定結果をそれぞれ示した。

【0096】

【表5】

$m.p.$ 135-138 °C. v_{max} (film/ cm^{-1}): 3395, 2954, 2869, 2380, 1723, 1650, 1454, 1198, 1143, 1059. δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 7.78-7.72 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.41 (3H, m), 4.21-4.23 (1H, m), 3.33-3.24 (1H, m), 2.39-2.17 (5H, m), 2.10-1.85 (1H, m), 1.80-1.65 (1H, m), 1.65-0.60 (8H, m), 0.81 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.71 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.21 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); δ_{C} (121 MHz, CDCl_3) 41.4. EI-MS m/z 346 ($[\text{M}-\text{BH}_2]^+$, 18%), 279 (3), 221 (8), 209 (100), 191 (13), 167 (15), 163 (25), 149 (33), 109 (8). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BO}_2\text{P}$: C, 70.01; H, 9.51. Found: C, 69.73; H, 9.49.

【0097】

★ ★【表6】

15

m.p. 93-95 °C. ν_{max} (film/cm⁻¹): 3427, 2954, 2930, 2867, 2366, 2250, 1724, 1643, 1443, 1303, 1068, 1004. δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.80-7.74 (2H, m, Ar-H), 7.53-7.48 (3H, m), 4.73 (1H, dt, $J=4.2, 10.8$ Hz), 3.21 (ddd, $J=7.5, 9.3, 14.5$ Hz), 2.33-2.17 (6H, m), 2.00-1.60 (1H, m), 1.75-1.60 (3H, m), 1.52-1.48 (1H, m), 1.33-1.24 (1H, m), 1.12-0.86 (3H, m), 0.92 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.82 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.71 (3H, d, $J=7.0$ Hz); δ_{C} (121 MHz, CDCl₃) 44.9. EI-MS m/z 346 ([M-BH₃]⁺, 15%), 279 (5), 221 (5), 209 (100), 192 (13), 163 (20), 149 (29). Anal. calcd. for C₂₇H₃₂BO₃P: C, 70.01; H, 9.51. Found: C, 69.72; H, 9.49.

16

【0098】<参考例7> 化合物14からの(1S, 2R)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-メタノール(化合物4)の合成

上記の化合物14 (13.3g, 36.9 μ mol)をAr下でCH₂Cl₂ (0.5ml)に溶解した。この溶液を-78℃まで冷却し、DIBAL-H/ヘキサン (100 μ l, 100 μ mol)を滴下した後、-78℃で1時間攪拌し、MeOHおよび0.5Nの酒石酸ナトリウムカリウム水溶液でクエンチした。

【0099】通常の洗浄操作とカラムクロマトグラフィー(SiO₂-E7734; EtOAc/ヘキサン=45/55)による精製を行ったところ、無色の油 (6.0mg, 78%)が得られた。

【0100】光学純度は、前記の通りの方法でHPLCを用いて測定された(R_T: 33min, 100%e.e.)。

【0101】また、化合物3' (105mg, 444 μ mol)の*

m.p. 85-87 °C. ν_{max} (film/cm⁻¹): 3395, 2939, 2378, 1625, 1438, 1355, 1177, 1109, 1063. δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.75-7.68 (2H, m), 7.56-7.44 (3H, m), 4.51 (1H, dt, $J=10.1, 6.4$ Hz), 4.44 (1H, ddd, $J=12.3, 10.3, 8.4$ Hz), 2.79-2.69 (1H, m), 2.43-2.08 (4H, m), 2.00-1.91 (1H, m), 1.83-1.69 (1H, m), 0.72 (3H, brq, $J=10.4$ Hz, BH₃); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 131.7 (d, $J=2.5$ Hz), 131.4 (d, $J=9.4$ Hz), 129.1 (d, $J=10.0$ Hz), 69.4 (d, $J=13.1$ Hz), 40.2 (d, $J=34.2$ Hz), 37.4, 31.0 (d, $J=5.6$ Hz), 26.9 (d, $J=38.5$ Hz), 26.0; δ_{P} (121 MHz, CDCl₃) 36.4. EI-MS m/z 285 ([P-1]⁺, 9%), 272 ([M-BH₃]⁺, 65), 257 (11), 211 (16), 193 (92), 177 (52), 165 (17), 149 (14), 133 (34), 115 (19), 109 (100). Anal. calcd. for C₂₇H₃₂BO₃PS: C, 50.37; H, 7.04. Found: C, 50.62; H, 6.97.

*還元によっても同一のアルコール(化合物4)が得られた (70.7mg, 77%)。

10 <参考例8> (1R, 2S)-1-フェニルホスホリル 1-ボラン-2-メチル-メタンスルホン酸(化合物5)

化合物4 (383mg, 1.84mmol)のメタンスルホンクロリド (285 μ l, 3.68mmol)溶液とDMAP (22mg)のCH₂Cl₂ (15ml)溶液の混合溶液にEt₃N (520 μ l, 3.73mmol)を加えた。室温で12時間攪拌した後、混合液を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂-E7734; EtOAc/ヘキサン=40/60)で精製し、白色固体 (526mg, 100%)を得た。

【0102】化合物5の同定結果を表7に示した。

【0103】

【表7】

【0104】<参考例9> (1R, 2S)-2-ジフェニルホスフィノメチル-1-フェニルホスホリルP, P-ジボラン(化合物6)

n-BuLi (3.30ml, 5.00mmol)をジフェニルホスフィン (870 μ l, 5.00mmol)のTHF (15ml)溶液に-78℃、Ar下で滴下した。全量滴下後、冷却浴を除き、赤色の反応液をさらに1時間攪拌した。

【0105】反応液を再び-78℃に冷却し、予め-78℃に冷却した化合物5 (715mg, 2.50mmol)のTHF (15ml)溶液に添加した後、-78℃で1時間攪拌し、再び室温まで昇温して、さらに30分間攪拌した。

【0106】混合液を再び-78℃に冷却し、ボラン-THF (5.0ml, 5.0mmol)をシリンジで滴※

※下した。30分間攪拌した後、反応液を1NのHCl水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。

【0107】有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂-E9385; Et₂O/ヘキサン=20/80)で精製したところ、無色の油 (0.68g, 70%)が得られた。

40 【0108】同様にして、トシレート (126mg, 349mmol)との反応によりジボラン (106mg, 78%)を得た。

【0109】化合物6の同定結果を表8に示した。

【0110】

【表8】

17

m.p. 135-143 °C. δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 7.74-7.69 (2H, m), 7.60-7.36 (11H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 2.83-2.47 (5H, m), 2.31-1.99 (4H, m), 1.84-0.25 (8H, m); δ_{P} (121 MHz, CDCl_3) 41.7, 19.7. EI-MS m/z 375 ($[\text{M}-\text{BH}_4]^+$, 100%), 298 (8), 267 (10), 253 (8), 183 (18), 165 (13), 149 (5), 133 (5), 115 (5), 108 (20). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{B}_2\text{P}_2$: C, 70.82; H, 7.75. Found: C, 70.53; H, 7.46.

18

【0111】＜実施例1＞ (1R, 2S)-2-ジフェニルホスフィノメチル-1-フェニルホスホラン (化合物7)

化合物6 (680mg, 1.74mmol) のピロリジン (75ml) 溶液を $55 \pm 5^\circ\text{C}$ に加熱し、30分間攪拌した。冷却後 ($<40^\circ\text{C}$)、溶液を真空中で濃縮し、残渣をカラムク*

*ロマトグラフィー ($\text{SiO}_2\text{-E9385}$; $\text{Et}_2\text{O}/\text{ヘキサン}=5/95$) で精製したところ、無色の粘性油 (523mg, 83%) を得た。

10 【0112】表9に化合物7の同定結果を示した。

【0113】

【表9】

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.39-7.13 (15H, m), 2.51-2.41 (1H, m), 2.33-1.86 (5H, m), 1.71-0.78 (3H, m); δ_{P} (121 MHz, CDCl_3) 5.8, -13.6.

【0114】

※ン化合物が提供される。また、この光学活性リン化合物の製造方法が提供される。

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この発明によって、不斉合成触媒の配位子として有用な光学活性リ※